

**Vergleichende tierexperimentelle
Untersuchungen zur Homo- und
Heterotransplantation von Dura Mater**

Joachim Schaarschmidt

1972

Aus der chirurgischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. SCHEBITZ

VERGLEICHENDE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR
HOMO - UND HETEROTRANSPLANTATION VON DURA MATER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Joachim Schaarschmidt

aus
Leipzig

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München



Dekan : Prof. Dr. J. Boessneck

Referent : Prof. Dr. H. Schebitz

Korreferent : Prof. Dr. E. Dahme

Tag der Promotion : 14. Juli 1972

I	<u>Einleitung</u>	Seite 1
II	<u>Literaturteil</u>	2
A	<u>Dura mater</u>	2
1	Histologie	2
2	Eigenschaften der Dura mater	3
B	<u>Verwendung der lyophilisierten Dura mater</u>	4
1	Anwendung in der Neurochirurgie	4
2	Anwendung in der Allgemeinchirurgie	6
C	<u>Histologische Untersuchungen von trans- plantierter Dura mater unter besonderer Berücksichtigung von Tierversuchen</u>	10
III	<u>Methodischer Teil</u>	18
A	<u>Gewinnung der Dura mater</u>	18
B	<u>Durchführung der Versuche an Kaninchen</u>	18
1	Haltung und Benennung der Kaninchen	19
2	Versuchsordnung	20
3	Narkose und Operation	22
C	<u>Gewinnung und Weiterverarbeitung der Im- plantate</u>	23
1	Gewinnung der Implantate	23
2	Histologische Verarbeitung der Implan- tate	23

D	<u>Auswertung der Versuche</u>	23
1	Makroskopische Beurteilung der Operations- stelle	23
2	Mikroskopische Beurteilung	24
IV	<u>Ergebnisteil</u>	25
A	<u>Befinden der Kaninchen von der Opera- tion bis zur Tötung</u>	25
B	<u>Beschreibung der ungebrauchten lyophi- lisierten Dura der verschiedenen Spezies</u>	25
1	Makroskopisches Aussehen	25
2	Histologisches Bild der verwendeten Duraarten	25
C	<u>Beschreibung der Fascia lata</u>	26
D	<u>Beurteilung der einzelnen Gruppen</u>	27
1	Humandura, Untersuchung 2 Wochen p.op.	27
a)	Makroskopische Befunde	27
b)	Mikroskopische Befunde	27
2	Pferdedura, Untersuchung 2 Wochen p.op.	29
a)	Makroskopische Befunde	29
b)	Mikroskopische Befunde	29
3	Kaninchendura, Untersuchung 2 Wochen p.op.	30
a)	Makroskopische Befunde	30
b)	Mikroskopische Befunde	31
4	Humandura, Untersuchung 4 Wochen p.op.	32
a)	Makroskopische Befunde	32
b)	Mikroskopische Befunde	32

5	Pferdedura, Untersuchung 4 Wochen p.op.	33
	a) Makroskopische Befunde	33
	b) Mikroskopische Befunde	34
6	Kaninchendura, Untersuchung 4 Wochen p.op.	34
	a) Makroskopische Befunde	34
	b) Mikroskopische Befunde	35
7	Humandura, Untersuchung 6 Wochen p.op.	35
	a) Makroskopische Befunde	35
	b) Mikroskopische Befunde	36
8	Pferdedura, Untersuchung 6 Wochen p.op.	36
	a) Makroskopische Befunde	36
	b) Mikroskopische Befunde	37
9	Kaninchendura, Untersuchung 6 Wochen p.op.	37
	a) Makroskopische Befunde	37
	b) Mikroskopische Befunde	38
E	<u>Vergleichende Betrachtung der Einheilungsstadien 2-4-6 Wochen p.op.</u>	38
1	Allgemeiner Verlauf der Einheilung	38
2	Zeitlicher Vergleich zwischen den einzelnen Duraimplantaten	39
3	Unterschiede zwischen Homo- und Heterotransplantat	40
V	<u>Diskussion</u>	41
VI	<u>Zusammenfassung</u>	43
VII	<u>Bildteil</u>	45
VIII	<u>Literaturverzeichnis</u>	49
	Lebenslauf	59

I. Einleitung

Seit 1954 wird in der Humanmedizin konservierte Dura mater des Menschen als Transplantationsmaterial verwendet. Ursprünglich wurde sie nur in der Neurochirurgie und dort in erster Linie zur Deckung von Duradefekten herangezogen. Die dabei festgestellten guten Ergebnisse führten zu einer Erweiterung ihrer Indikation als Transplantationsmaterial auf zahlreiche andere Gebiete.

Obwohl die Dura mater in Tierversuchen sowohl als homologes als auch als heterologes Material getestet wurde, kam bisher nur beim Menschen Dura als Homotransplantat zur klinischen Anwendung. Die Stückgröße der im Handel befindlichen menschlichen Dura ist jedoch beschränkt und der Preis sehr hoch.

Die Verwendung der Dura mater als Transplantationsmaterial ist auch für die Veterinärmedizin interessant. Die Gewinnung der tierischen Dura mater wäre leichter und billiger. Da als Ersatzmaterial für die Kleintiere Hund und Katze häufig auch größere Stücke benötigt werden, wie sie zum Beispiel von Pferd und Rind gewonnen werden können, soll festgestellt werden, ob zwischen der Verwendung der Dura mater als Homo- und Heterotransplantat Unterschiede bestehen.

Hierzu soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

II. Literaturteil

A. Dura mater

1. Histologie

Die Dura mater baut sich vorwiegend aus kollagenen Fasern auf, zwischen denen die spindelförmigen Fibrozytenkerne zu erkennen sind (FLEMMING 1965; BÖCK 1969; BUCHER 1970).

Im Bereich des Schädels lassen sich größtenteils zwei Hauptrichtungen der Fasern erkennen, die sich schräg überkreuzen. An einigen Stellen sind die Fasern mehr radiär angeordnet. Nach JÄGER (1970) bildet die Dura mater cerebri ein dreidimensionales Netz, in dem sich vier verschiedene Faserrichtungen zum Teil verflechten.

Innerhalb des Wirbelkanals verlaufen die Fasern der Dura mater spinalis dagegen vorwiegend in der Längsrichtung und werden von sehr viel weniger querverlaufenden Fasern, die hauptsächlich in den inneren Schichten liegen, überschritten (LINSERT 1935; HEILIGTAG 1938; BRAUS, ELZE 1960).

Nach den histologischen Untersuchungen von Humandura durch KORB, RUNGE und ARKENAU (1967) stellen sich in unfixierten Schnitten frischer Dura dicht angeordnete, wellenförmig verlaufende kollagene Fasern dar, die verhältnismäßig gut voneinander abgrenzbar sind. Zwischen den Fasern liegen spindelförmige Fibrozyten.

Die Struktur der lyophilisierten Dura ist im Vergleich zur frischen Dura aufgelockert und vergrößert. Die kollagenen Fasern können nicht mehr so gut voneinander abgegrenzt werden. Sie bilden unregelmäßige Bündel, zwischen denen sich unterschiedlich große, optisch leere Lücken befinden. Die Kerne der Fibrozyten sind nur noch schattenhaft und teilweise zu erkennen (KORB et al., 1967). Auch STERN (1958) und BÖCK (1969) berichten, daß lyophilisierte Dura im Gegensatz zu frischer Dura zellärmer sei und die kollagenen Fasern eine Tendenz zur Auflockerung zeigen.

2. Eigenschaften der Dura mater:

Durch die dreidimensionale Anordnung der Fasern der Dura mater ist bei ihrer Verwendung zur Transplantation eine allseitige Zugbeanspruchung gewährleistet. Die vergleichenden mechanischen Untersuchungen von Haut, Dura und Faszie durch JÄGER (1970) ergaben für Dura einen besseren Nahthalt als zum Beispiel für Faszie, bei der die einzelnen Hefte oft zwischen den in Längsrichtung liegenden Fasern durchschnüren. In Bezug auf Zugfestigkeit ist die Dura allerdings der Faszie unterlegen und in ihren Werten etwa der Haut gleichzusetzen. Nach den Erfahrungen zahlreicher Autoren kann Dura jedoch auch an Stellen größerer mechanischer Beanspruchungen erfolgreich eingesetzt werden.

Nach der Implantation ist die Dehnung von Dura und Faszie nur gering, die von Haut dagegen so stark, daß sie sich störend auf die Funktion des Transplantats auswirkt (JÄGER 1970). Nach HACKENSELLNER (1962) ist die Dehnbarkeit der Dura noch geringer als die der Faszie.

Der Antigenitätsgrad, der in erster Linie vom Zellgehalt eines Gewebes abhängt (WERNER 1965), ist bei der zellarmen und faserreichen Dura gering. Das Kollagen der Bindegewebsfibrillen, das unlöslich und proteolytisch kaum spaltbar ist, hat nach TIMPL (1969) keine oder nur äußerst schwache antigene Wirkung. Die lyophilisierte Dura ist zudem im Laufe der Bearbeitung durch spezielle Behandlungen desantigenisiert, desenzymatisiert und pyrogenfrei (SCHNELL 1969). Die guten Ergebnisse bei der Einheilung auch heterologer Transplantate im Tierversuch sind ein Beweis für die geringe Antigenität der lyophi-

lisierten Dura (ROSOMOFF 1959, BURMEISTER 1961, KORB et al. 1967, LOEW et al. 1967, JOHN, ROLLE 1969). Die anfänglich feste und starre Konsistenz der lyophilisierten Dura verschwindet im Laufe der Rehydratation vor der Operation; sie wird geschmeidig und gut formbar (UNGER 1961, SERFLING et al. 1965).

Ein weiterer Vorteil der lyophilisierten Dura ist, daß sie ständig zur Verfügung steht. Ein zweiter Eingriff zur Entnahme autologen Materials, welcher die Operationsdauer und eventuell auch die anschließende Behandlungsdauer verlängert, entfällt. Auch durch längere Aufbewahrung bei Zimmertemperatur wird die Verwendbarkeit lyophilisierter Dura nicht eingeschränkt (FLEMMING 1963).

B. Verwendung der lyophilisierten Dura mater

1. Anwendung in der Neurochirurgie

Dura mater wurde zum ersten Male in der Neurochirurgie als Transplantationsmaterial verwendet. Nach Defekten der harten Hirnhaut im Anschluß an Operationen oder Verletzungen ist ein Verschuß notwendig und meist nur durch eine Plastik möglich. Es sollen dadurch Infektionen, Hirnprolapse, Verwachsungen und Vernarbungen mit der Umgebung und die daraus resultierenden Folgeerscheinungen verhindert werden (STRELI 1959, KISS et al. 1958, JACOBY, MARGUTH 1968). Jahrzehntelang wurden dazu neben autologen, homologen und heterologen Geweben eine große Reihe von alloplastischen Materialien wie Tantalum, Polyäthylen, Gelatinefilm, Orlon, Vinyon u. a. verwendet (SHARKEY et al. 1958, STERN 1958, MASON 1961). Am besten bewährten sich noch Faszienautotransplantate, doch waren auch hierbei die Resultate nicht voll befriedigend. Die verwendeten Stoffe waren entweder zu spröde oder heilten schlecht ein, es

kam teilweise zu erheblichen Gewebsreaktionen, oft bestanden Verwachsungen mit der Hirnrinde, die zu Narbenepilepsien führten (UNGER 1965).

Erst die Verwendung von Dura als Duraersatz brachte gute Ergebnisse. SEWELL und KOTH (1954) waren die ersten, die Versuche mit gefrieretrockneter Dura durchführten. CAMPBELL et al. (1958), SHARKEY et al. (1958), KISS et al. (1958) sowie ROSOMOFF (1959) und WEICKMANN und STEINKE (1959) verwendeten Duratransplantate mit gutem Erfolg bei Patienten. In der folgenden Zeit führte die gute Eignung der Dura mater als plastisches Material zu ihrer weiteren Verbreitung und Anwendung. Dazu lieferte die Aufnahme der lyophilisierten Dura in das Herstellungsprogramm der Firma Braun, Melsungen, einen entscheidenden Beitrag. Aus der großen Anzahl der Veröffentlichungen über die Verwendung von lyophilisierter Dura in der Neurochirurgie geht hervor, daß sie einen vollwertigen und den bisher besten Ersatz für Duradefekte darstellt. Duratransplantate heilten fast stets reizlos ein. Fremdkörperreaktionen wurden höchstens in geringem Maße, Abstoßungen dagegen nie beobachtet. In den wenigen Fällen von Sekundärheilung oder Komplikationen nach der Übertragung war in keinem Fall das Implantat der auslösende Faktor (WEICKMANN 1961, HACKENSELLNER 1962, UNGER 1965, PIA 1969). Verklebungen oder Verwachsungen zwischen Transplantat und Arachnoidea, Pia oder Cortex, die eventuell zur Entstehung späterer Ausfallserscheinungen führen können und bei früher verwendeten Materialien häufiger waren, konnten nicht festgestellt werden (STERN 1958, CAMPBELL et al. 1958, ROSOMOFF 1959, STRELI 1959, WEICKMANN 1961, MASON et al. 1961, UNGER 1961, FLEMMING 1965, UNGER 1965, PIA 1967, BÖCK 1969). Experimentelle Untersuchungen an Hunden, bei denen vor der Transplantation Cortexverletzungen gesetzt waren (ROSOMOFF 1959, KISS et al. 1958, MASON et al. 1961), ergaben dagegen, daß im Bereich der Verletzungen Adhäsionen zum Gehirn bestanden, die bei intakter Arachnoidea

nicht beobachtet werden konnten. Nach KISS et al. (1958) sind diese meningocerebralen Verwachsungen aber zu gering, um Epilepsie zu verursachen und können für die Praxis vernachlässigt werden. NOETZEL et al. (1969) setzten Duradefekte mit Hirnverletzungen und verschlossen die Wunde mit lyophilisierter Dura, die an der Innenseite mit Silikon beschichtet war. Es kam dadurch nicht zu Verklebungen, die Organisation des Implantats erfolgte lediglich von außen und von den Rändern her. Die geringe Verklebungsneigung der Dura im Schädelbereich wertete FLEMMING (1965) nicht als Charakteristikum der lyophilisierten Dura, sondern als Verdienst des Liquor cerebrospinalis. Bei Verwendung von Duratransplantaten an anderer Stelle waren diese nicht scharf gegen die Unterlage abgesetzt.

Duraimplantate bilden einen wasserdichten Verschluss und erweisen sich gegenüber Infektionen als sichere Schranke zum Subduralraum (WEICKMANN et al. 1959, LOEW et al. 1967, JACOBY et al. 1968). Über die gute Resistenz der lyophilisierten Dura gegenüber Infektionen, die derjenigen der vitalen Dura kaum nachsteht, liegen sehr viele Berichte vor. FLEMMING (1965) beschrieb gutes Einheilen von Duratransplantaten selbst bei infektionsgefährdeten Diabetikern. Sogar in schon vorher entzündeten Gebieten angewandt, heilten Duraimplantate ein und boten einen wirk-samen Schutz gegen ein Übergreifen der Infektion auf das Gehirn (SHARKEY et al. 1958, WEICKMANN 1961, BURMEISTER 1962, HACKENSEILNER 1962, SERFLING et al. 1965, HUYOFF et al. 1965, LOEW et al. 1967, KOOS 1969, METZ 1969).

2. Anwendung in der Allgemeinchirurgie

Auf Grund der guten Erfahrungen, die in der Neurochirurgie mit der Verwendung von lyophilisierter Dura gemacht wurden, kam es zur vielseitigen Anwendung auch in der Allgemeinchirurgie. Eine Zusammenstellung der in der Litera-

tur gefundenen heterotopen Implantationen ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle I - Anwendung der lyophilisierten Dura in der Allgemeinchirurgie

A. Im Bereich des Thorax

- | | |
|---|---|
| 1. Thoraxwundverschluß | CRAWFORD et al. (1958),
HACKENSELLNER (1962),
WEBER et al. (1966) |
| 2. Deckung von Zwerchfelldefekten | HOFMANN (1969) |
| 3. Abdeckung von Defekten an Bronchen und Lungenparenchym | NAHRSTEDT (1969), v. WINDHEIM (1969), HOFMANN (1969),
SPECHT (1969) |
| 4. Pericardersatz | HOFMANN (1969) |
| 5. Sicherung von Gefäßnähten | HOFMANN (1969) |
| 6. Abdeckung nach Oesophagusdivertikel- und Oesophagusfisteloperation | FLEMMING (1965), HOFMANN (1969) |

B. Im Bereich des Abdomen

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. Bauchwandverschluß | CRAWFORD et al. (1958),
FLEMMING (1961, 1963, 1965),
HACKENSELLNER (1962), WEBER
et al. (1966), SKIBBE et al.
(1968), JOPPICH (1969) |
| 2. Verschluß von Darmfisteln | HEISS (1969) |
| 3. Urologie | |
| a) Abdeckung von Blasendefekten | KELAMI et al. (1969), SIMONS
(1969), FLOTH (1969), ZINNER
(1969). |
| b) Nephropexie nach Kirschner | FLEMMING (1965) |

C. Kieferchirurgie

- | | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Mundschleimhaut-
ersatz | HERING (1969), SCHILLI
(1969) |
| 2. Diskusersatz am
Kiefergelenk | NASTEFF (1965) |

D. Chirurgie des Bewegungsapparates

- | | |
|---|--|
| 1. Behandlung der
Schulterluxation
(Operation nach
Loeffler) | FLEMMING (1961) |
| 2. Behandlung der Lu-
xatio acromioclavi-
cularis (Operation
nach Mitschell) | FLEMMING (1961)
WEBER et al. (1966) |
| 3. Behandlung der ha-
bituellen Patellar-
luxation | WEBER et al. (1966) |
| 4. Patellaunterfütterung
zur Wiederherstellung
der Gleitbahn | WEBER et al. (1966) |
| 5. Kreuz-und Seiten-
bandersatz am Knie-
gelenk | FLEMMING (1965) |
| 6. Bei Ruptur des Liga-
mentum patellae | JÄGER (1970) |
| 7. Ruptur der Sehne des
Musculus rectus fe-
moris | JÄGER (1970) |
| 8. Bandersatz im Bereich
der Hand und des
Fußes | JÄGER (1970) |
| 9. Ruptur der Achilles-
sehne | CRASSELT (1967), JÄGER
(1970) |

E. Sonstige Verwendung

- | | |
|--|---|
| 1. Behandlung der Fazia-
lispaprese nach
Kirschner | FLEMMING (1961), HACKENSELL-
NER (1962), UNGER (1965),
NASTEFF (1965) |
|--|---|

- | | |
|---|--------------------|
| 2. Abdeckung von Defekten des Orbitalbodens | LUHR (1969) |
| 3. Tympanoplastik | KUP (1965) |
| 4. Keratoprothese | NIEDERMEIER (1969) |

Außerhalb der Neurochirurgie wurde lyophilisierte Dura mater zuerst als Bauchwandersatz verwendet. Nachdem CRAWFORD et al. (1958) sie mit bestem Erfolg zur Korrektur von Bauchnarbenhernien verwendet hatten, berichtete auch FLEMMING (1963) über ihre Verwendung an gleicher Stelle. Die Bauchwunden von 14 unter Verwendung von lyophilisierter Dura operierter Patienten heilten primär, es kam nicht zu Hernienrezidiven. Acht Monate nach der Operation konnte bei einem Patienten, der aus anderer Ursache starb, Gewebe zur histologischen Untersuchung gewonnen werden. Das Transplantat hatte sich im Gegensatz zu den Befunden in der Neurochirurgie nicht so deutlich gegen die Unterlage abgesetzt. Auf der Muskulatur lag ein breiter Abschnitt von kernlosem, fast sehnig sklerosiertem Bindegewebe. In den unteren sklerosierten Schichten befanden sich mehrere Kapillaren. Eine besondere zellige Reaktion im Randbereich war nicht festzustellen. FLEMMING folgerte, daß es auch zu Verwachsungen kommen würde, wenn Dura als Sehnenersatz verwendet wird und fand sie deshalb für diesen Zweck ungeeignet. WEBER et al. (1966) beschrieben, daß beim Thoraxverschluß die nach innen gerichtete Fläche der Dura glatt blieb und nicht mit der Pleura viszeralis verbunden war. Auch bei Unterfütterung der Patella mit lyophilisierter Dura kam es nicht zu Verwachsungen. Dieselben Autoren vermuteten eine geringere Verwachsungsneigung an der ehemals dem Gehirn zugewandten Seite der Dura und verschlossen zum Beispiel die Thoraxwand so, daß diese Seite der Lunge zugerichtet war.

Die Indikation zur Duraplastik wurde auf die verschiedensten Bereiche ausgedehnt. Die Resultate waren fast in jedem Fall günstiger als bei den früher jeweils benutzten Transplantationsmaterialien. Die guten klinischen Ergebnisse von JÄGER (1970) bewiesen, daß lyophilisierte Dura auch zum Ersatz von Sehnen herangezogen werden kann. Im Falle einer alten Achillessehnenruptur und des Ausrisses der Rectus-femoris-Sehne konnte unter Verwendung von lyophilisierter Dura klinisch gute Wiederherstellung erreicht werden.

C. Histologische Untersuchungen von transplantiertem Dura mater unter besonderer Berücksichtigung von Tierversuchen.

Histologische Untersuchungen über den Ein- und Umbau lyophilisierter Dura liegen in erster Linie von Tierexperimenten vor. Weiteres Material zur histologischen Untersuchung konnte von menschlichen Patienten nach homologer Duratransplantation anlässlich Nachoperationen, Probeexcissionen oder Sektionen gewonnen werden.

CAMPBELL et al. (1958) entnahmen Biopsien von einem vierjährigen Kind mit Hirntumor. Nach Entfernung des Tumors war der entstandene Duradefekt mit lyophilisierter Dura abgedeckt worden. 6 Monate später waren die kollagenen Bündel des Implantats hyalinisiert und gebrochen. Zwischen den Bündeln lagen einige "spindelförmige Zellen mit langen Kernen". Im Implantat wurden einige große Gefäße gefunden. Besonders an den Außenseiten, aber auch zwischen Wirtsgewebe und Implantat, befand sich "reifes fibröses Gewebe". Die Fasern waren parallel zur Richtung der Faserbündel der lyophilisierten Dura und der Wirtsdura orientiert. Nach zwei Jahren wurde erneut eine derartige Biopsie durchgeführt. Das lyophilisierte Material im Implantat hatte abgenommen und war durch "reifes fibröses Bindegewebe" ersetzt worden.

ROSOMOFF (1959) unternahm Versuche zur Homo- und Heterotransplantation von lyophilisierter Dura mater. An Versuchshunden wurden nach Kraniotomie künstliche Duradefekte gesetzt. Vergleichsweise wurde frische autologe Dura, lyophilisierte homologe Hundedura und lyophilisierte heterologe Humandura implantiert. Bei einigen Tieren wurden vorher kleine Defekte in Leptomeninx und Cortex gesetzt. Der Knochen über den Implantaten wurde geschlossen, die Tiere in sechswöchigen Intervallen bis 24 Wochen nach der Operation getötet und makroskopisch und mikroskopisch untersucht.

Makroskopisch waren die Transplantate alle sehr gut eingewachsen. Homo- und Autotransplantate konnten nicht unterschieden werden, die Heterotransplantate waren dicker. Eine unterschiedliche Reaktion zu den Homogeweben bestand jedoch nicht. Die Verbindung zur Wirtsdura war in allen Fällen fest. Bei den Tieren mit gesetzten Corticaldefekten bestanden Adhäsionen zur Unterlage. Das Transplantat war in diesen Fällen schwer vom Gehirn zu lösen.

Die histologischen Untersuchungen ergaben nach Einwanderung von Fibroblasten allmählichen Ersatz der Transplantate durch neue kollagene Fasern. Die entzündlichen Erscheinungen in Form von Rundzellinfiltraten, besonders an den Rändern der Transplantate, waren bei den Heterotransplantaten stärker als bei den Homo- und Autotransplantaten. Dieses wurde jedoch nicht als Fremdkörperreaktion gewertet, da die Heterotransplantate dicker waren und deshalb die entzündlichen Prozesse stärker sein müssen, um die größeren Massen des toten Gewebes zu entfernen. KISS, AFRA, BORNEMISZA (1958) führten ebenfalls Versuche an Hunden durch. Die Einheilung homotop transplanterter, lyophilisierter, homologer Dura wurde mit der frischer autologer Dura verglichen und im Zeitraum von einer Woche bis sieben Monaten histologisch untersucht. Die ursprüngliche Struktur der lyophilisierten Dura war nach einer Woche noch gut erkennbar. In den nach

10 Tagen und 2-3 Wochen untersuchten Schnitten konnte der stufenweise Umbau des Transplantats beobachtet werden. Neben Schrumpfung der ursprünglichen Kerne kam es von den Rändern her zum Einwandern von Fibroblasten. Die Zellreaktion in der Umgebung des Transplantats war mäßig, eine akute Leukozyteninfiltration wurde nur in unmittelbarer Nähe des Nähfadens festgestellt. Schon in der 1. Woche befanden sich um das Transplantat herum Plasmazellen, Lymphozyten und Fibroblasten. Nach 6-12 Wochen ging die Zellreaktion zurück, es erschienen ober- und unterhalb der implantierten Dura neue Faserschichten. Nach 3 Monaten hatten sich die Fasern verdichtet und verstärkten das Transplantat an den Außenseiten. Nach 6 Monaten war das Schnittbild des Transplantats kaum mehr von dem Bild normaler, unverletzter Duraschnitte zu unterscheiden. Die vergleichsweise implantierten autologen Implantate zeigten nur quantitativ geringe Unterschiede.

In den Vereinigten Staaten kamen MASON und RAAF (1961) zu ähnlichen Ergebnissen. Homologe lyophilisierte Dura wurde bei Hunden als Duraersatz verwendet. Die kollagenen Fasern des toten homologen Duragewebes wurden nach anfänglicher Schwellung und Degeneration absorbiert. Gleichzeitig wuchsen Fibroblasten vom Wirtsgewebe aus ins Transplantat ein. Es kam zur Bildung einer fibrösen Schicht, die der Wirtsdura weitgehend glich. Beim Menschen ergab die Biopsie 10 Monate nach Duratransplantation einen vollkommenen Ersatz des Implantats durch gut organisiertes kollagenes Gewebe.

WEICKMANN und STEINKE (1959) fanden bei postmortalen Kontrolluntersuchungen von Patienten, denen homologe lyophilisierte Dura implantiert worden war, daß das Implantat histologisch nach etwa 2-3 Monaten nicht mehr eindeutig von der vitalen Dura zu differenzieren war.

Anhand von Biopsien nach homotoper Transplantation von lyophilisierter Dura beim Menschen bestätigte auch STRELI (1959) das gute Einheilen der lyophilisierten Duraimplantate. Nach Revaskularisation im Laufe von einigen Wochen drangen Bindegewebszellen in das Implantat ein und reiften zu Fibrozyten aus. Entzündliche Reaktionen konnten im Implantat nicht beobachtet werden. Nach 4-6 Wochen glich das histologische Bild des Implantates weitgehend dem Bild der normalen Dura. Eine 130 Tage nach der Transplantation entnommene Probe bestand aus sehr derbfaserigem Bindegewebe, dessen Fasern parallel verliefen. An der Innenseite befand sich ein lockeres Häutchen, welches von Lymphozyten und Plasmazellen durchsetzt war. Entzündliche Infiltrate waren im Implantat nicht nachweisbar.

HUYOFF und HACKENSELLNER (1965) beschrieben das histologische Bild des Ein- und Umbaus von gefriergetrockneten Duratransplantaten. Die im Zeitraum von einigen Stunden bis zu 23 Monaten untersuchten Transplantate waren ausschließlich bei Gehirnoperationen verwendet worden. Drei Tage nach der Operation war eine Aktivierung der Wirtsdura zu erkennen, die sich durch Hyperämie und Zellvermehrung kennzeichnete. Einzelne Fibrozyten drangen in die Lücken des Transplantats ein. Nach einem Monat war von der Naht aus gefäß- und zellreiches Granulationsgewebe, bzw. Bindegewebe vorgewachsen, welches das Transplantat verstärkte. Bindegewebszellen waren weiter in die Spalträume des Implantats vorgedrungen. Später breitete sich das Granulationsgewebe weiter aus, bildete zahlreiche Fasern und ging allmählich in eine duraähnliche Bindegewebsplatte über. Der eigentliche Ersatz ging sehr langsam vor sich. Noch nach zwei Jahren konnten Transplantatrete nachgewiesen werden.

KORB,RUNGE,ARKENAU (1967) verglichen das Verhalten von verschieden sterilisierter lyophilisierter Dura als Heterotransplantat im Bindegewebe von Tieren. Neben mit Äthylenoxyd sterilisierter wurde mit Gammastrahlen bei einer Gesamtdosis von 2,5 M rad und 5,0 M rad lyophilisierte Humandura unter die Subcutis des Rattenrückens implantiert. Zwischen den äthylenoxyd-sterilisierten und den mit Gammastrahlen von 2,5 M rad sterilisierten Implantaten waren keine Unterschiede zu erkennen. Nach 4 Wochen waren die Spalträume zwischen den Faserbündeln von lockerem Granulationsgewebe ausgefüllt. Nach 8 Wochen hatte sich die Zellzahl des Granulationsgewebes vermindert und es war von zahlreichen retikulären Fibrillen durchsetzt. Fremdkörperriesenzellen oder leukozytäre Elemente konnten nicht festgestellt werden. Dagegen zeigten die mit Gammastrahlen bei einer Gesamtdosis von 5,0 M rad sterilisierten Implantate schon nach 4 Wochen eine weitgehend homogene Umwandlung; Granulationsgewebe war nicht zu erkennen. An der Peripherie bestand ein unterschiedlich breiter Entzündungszellsaum aus überwiegend Lymphozyten, histiozytären Elementen und vereinzelt Plasmazellen. Nach 8 Wochen waren nur noch zusammenhanglose Reste vorhanden, die sich in Auflösung befanden. In der Umgebung bestanden entzündliche Infiltrate und schmale Narbenstränge.

Noch nach 2 Jahren unverändert war lyophilisierte Dura, die zur Deckung eines Defektes unter einer Kunststoffplatte auf die native Hirnhaut aufgebracht worden war (SCHULZ 1969). Der histologische Schnitt bot das Bild eines Netzes aus kernfreiem, kollagenem Gewebe. An der Grenze zur nativen Dura konnte eine zellige Reaktion, von der einige Riesenzellen objektiviert wurden, festgestellt werden. Das Implantat war auch in diesem Bereich

ohne Veränderungen. Die Zellansammlung im Grenzbereich zur nativen Dura wurde als Fremdkörperreaktion auf einen unbekannten Gewebekleber zurückgeführt.

BETTAG und KERSTING (1969), die lyophilisierte Dura-transplantate auf Duradefekte mit Histoacryl (N) aufklebten, beschrieben bei der histologischen Auswertung eine Auskleidung des Klebespaltes mit einer einschichtigen Lage von Fremdkörperzellen.

Auch LOEW, HERMANN und PALLESKE (1967) kontrollierten die Einheilung von Duratransplantaten in Verbindung mit dem Gewebekleber Histoacryl T 100 B (jetzt Histoacryl). Lyophilisierte Dura wurde als Autotransplantat auf die Dura von Kaninchen und als Heterotransplantat (Humandura) auf die Dura von Hunden aufgeklebt. Mikroskopisch bestand bei den Kaninchen eine anfängliche Entzündungsreaktion in Klebstoffnähe. Nach 10-15 Tagen waren die Klebstoffreste von Riesenzellen und Makrophagen umgeben. Gleichzeitig kam es zum Einwandern von Fibrozyten. Nach 20-40 Tagen war im Implantatgebiet vorwiegend faserreiches Gewebe zu erkennen. Die Befunde an den mit Humandura operierten Hunden waren ähnlich. Nach anfänglicher zellulärer Reaktion, besonders in Klebstoffnähe, wuchsen Fibrozyten und Kapillaren ins Implantat ein, das schließlich durch kollagenen Fasern ersetzt wurde. Das Auftreten von Riesenzellen und Makrophagen wurde in erster Linie als Reaktion auf den Gewebekleber verstanden, der auch teilweise zur Bildung von Nekrosen auf der Hirnoberfläche führte. Je dicker die Klebeschicht war, desto später kam es zum Einwandern von Fibroblasten.

Über morphologische Befunde an implantierter lyophilisierter Dura berichten JOHN und ROLLE (1969). Ratten und Kaninchen wurden Humandurastücke, also Heterotrans-

plantate, rechts und links paravertebral in die Rückenmuskulatur eingepflanzt. Bis zu 70 Tagen nach der Operation wurden die Tiere getötet und die Implantate histologisch untersucht. Nach 10 Tagen waren in den Hohlräumen des Duranetzes neugebildete kollagene Fasern zu sehen. Granulozyten konnten an der Grenze des Implantates und in den netzartigen Maschen festgestellt werden. Die zellige Reaktion in Form von Granulationen stand bis zum 21. Tag im Vordergrund und nahm dann langsam ab, während zunehmend kollagene Fasern gebildet wurden. Die lyophilisierte Dura wurde abgebaut und durch Stützgewebe vom Empfänger ersetzt. Beim Kaninchen unterschied sich die Einheilung im Vergleich zur Ratte durch eine stärkere zellige Reaktion. Neben großen Mengen von Lymphozyten konnten bei diesen Tieren massenhaft eosinophile Granulozyten beobachtet werden, die im Gegensatz zur Ratte vorherrschend waren. Das starke Auftreten von eosinophilen Granulozyten wurde als spezifische Reaktion der Tierspezies Kaninchen gedeutet.

SIMONS (1969) verwendete lyophilisierte Humandura zur Defektdeckung an der Harnblase. Als Versuchstiere dienten Kaninchen, Hund und Schweine, für die Humandura ein heterologes Gewebe ist. Die histologischen Untersuchungen ergaben nach 5 - 14 Tagen eine lympho-leukozytäre Reaktion in der Umgebung der Transplantate und auch im Transplantat selbst. Das Blasenepithel war nach 14 Tagen im Transplantatbereich neu gebildet. Anschließend wuchs Granulationsgewebe ins Transplantat ein, das zunehmend Resorptionerscheinungen zeigte. Nach 43 Tagen war die lyophilisierte Dura nicht mehr nachweisbar. Im Implantatbereich befand sich vorwiegend Bindegewebe, aber auch dünne Schichten von glatter Muskulatur.

JOPPICH (1969) verschloß bei Kaninchen gesetzte Bauchwanddefekte mit

1. Teflonfilzprothesen
2. lyophilisierter Dura und
3. mit einer Kombination von Dura und Teflonfilz

Die zuletzt genannte Methode brachte die besten Erfolge, der Teflonfilz wurde dabei als Hautersatz über das Dura-implantat genäht, das dadurch geschmeidiger und anpassungsfähiger blieb. Die implantierte Dura verband sich nicht mit dem Wirtsgewebe, sie wirkte nur als Gleitschiene für die Granulationsgewebsbildung. Nach 4 - 5 Wochen begann die Dura zu bersten, Zellen waren jedoch nicht eingewandert; Nach 10 Wochen konnte kein Duragewebe mehr erkannt werden.

Die von JÄGER (1970) mit homologer lyophilisierter Dura durchgeführten Transplantationen in die Faszia lata des Schafes wurden bis 24 Wochen nach der Operation untersucht. Nach zwei Wochen waren Fibroblasten in das Implantat eingewandert, in der Peripherie bestand eine geringe Rundzelleninfiltration. Nach 6 Wochen waren schon zahlreiche Fasern im Implantatbereich zu sehen, die entsprechend der mechanischen Beanspruchung ausgerichtet waren. In dem das Implantat umgebenden Bindegewebe waren zahlreiche Gefäße vorhanden. Ähnlich war der Befund 9 Wochen nach der Transplantation. Nach 12 Wochen war die Vaskularisation der Implantate nicht mehr so deutlich, die Anzahl der Fibroblasten hatte sich verringert. Nach 24 Wochen lagen die Fasern noch dichter, dazwischen befanden sich nur noch einige Fibroblasten. Die Präparate ähnelten im Aufbau weitgehend der Faszie. Bei in gleicher Weise implantierten und in den gleichen Zeitabständen untersuchten homologen Dura-implantaten, die mit Cialit konserviert worden waren, verlief der Ein- und Umbau wesentlich langsamer und unter heftigeren entzündlichen Erscheinungen.

III Methodischer Teil

A. Gewinnung der Dura mater

Neben der im Handel befindlichen lyophilisierten und strahlensterilisierten Dura vom Menschen gelangte Kaninchen- sowie Pferdedura zur Verwendung.

Während verwendete menschliche Dura durchweg aus dem Cerebralanteil stammt, wurde bei Pferd und Kaninchen der spinale Anteil der Dura gewonnen.

Unmittelbar nach der Tötung und Enthäutung wurde die Muskulatur der Wirbelsäule sauber entfernt und Dorn- sowie Querfortsätze mit einer Knochenzange bzw. Säge abgetragen. Anschließend wurde der Arcus dorsalis der Wirbel unmittelbar dorsal der Querfortsätze durchtrennt und das so ausgestanzte Knochenstück entfernt. Das nun freiliegende Rückenmark mit seinen Hüllen wurde von kaudal beginnend mit einer Pinzette vorsichtig angehoben und die Spinalnerven an ihrer Austrittsstelle durchtrennt. Die Dura mater wurde an der Ventralseite längs eingeschnitten und das Rückenmark ausgehoben. Etwaige Rückenmarksreste an den Austrittsstellen der Spinalnerven wurden vorsichtig mit dem Skalpell abgetragen.

Die Dura wurde in Plastikflaschen mit konzentrierter Kochsalzlösung eingelegt und der Firma Braun, Melsungen zur Bearbeitung übersandt.^{x)} Zur Lyophilisation wurden die Duren dort nach Waschen in konzentrierter Kochsalzlösung und anschließender Wässerung 24 Stunden mit einer verdünnten Wasserstofflösung behandelt, um sie von antigenen, pyrogenen Stoffen und nichtkollagenem Eiweiß zu reinigen.

^{x)} An dieser Stelle danken wir der Firma Braun Melsungen für die Zubereitung der Dura.

Anschließend wurden die Gewebe eingefroren und bei weniger als 1 Torr gefriergetrocknet. Die Einfrierungstemperatur betrug anfangs -20°C und stieg mit abnehmendem Wassergehalt bis auf Raumtemperatur an. Es wurde ein Feuchtigkeitsgrad von 2% erreicht, der aber infolge hygroskopischer Eigenschaften des stark getrockneten Kollagens bei anschließenden Manipulationen wieder auf 10 bis 15% anstieg. Nach Verpacken in Doppelkunststofftaschen wurden die Duren mit Gammastrahlen einer Kobalt-60-Quelle bei 2,5M rad sterilisiert und uns zur Verfügung gestellt.

Die zu den Operationen verwendete Dura stammte von 6-8 Wochen alten Kaninchen bzw. einem wegen einer Extremitätenfraktur in der Klinik eingeschläferten 8 Jahre alten Warmblutwallach.

B Durchführung der Versuche an Kaninchen

1. Haltung und Benennung der Kaninchen

Als Versuchstiere dienten 27 Kaninchen der Rasse Schwarzlo, die im Versuchstierstall der Chirurgischen Tierklinik München gezüchtet worden waren. Unmittelbar nach dem Absetzen wurden die Kaninchen zu Gruppen von je 4 Tieren zusammengestellt und in Käfigen von 1,50 m x 1,50 m gehalten.

Die Tiere wurden mit Pellets, Heu und Grünfutter ernährt. Zum Zeitpunkt der Operation betrug das Alter der Kaninchen 6-9 Monate, das Körpergewicht schwankte zwischen 2 und 3 kg.

Die Kennzeichnung der einzelnen Tiere erfolgte durch Eintätowierung am Ohr.

2. Versuchsanordnung

Als Operationsstelle wurde die Fascia lata gewählt.
(Abb.1)

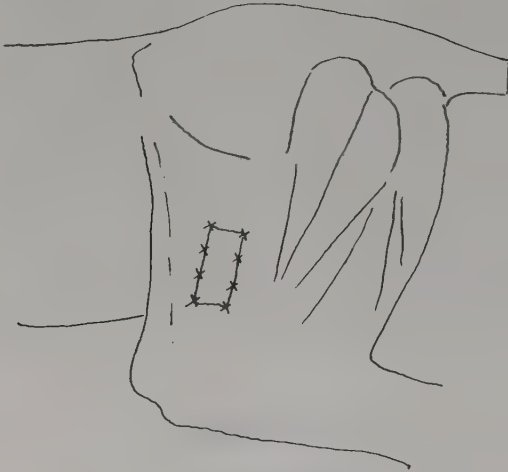


Abb.1 Schema der Duraimplantation in die Fascia lata des Kaninchens.

Jedem Kaninchen wurden rechts und links jeweils Duren verschiedener Spezies implantiert, um eventuell unterschiedliche Reaktionen vergleichen zu können. Es wurden an 27 Kaninchen demnach 54 Transplantationen durchgeführt. Die Tiere wurden nach 2, 4 und 6 Wochen getötet. Eine genaue Übersicht der Versuchsanordnung ist aus Tabelle II ersichtlich

Tabelle II

Versuchsanordnung

Anzahl der Transplantationen mit entsprechender Dura sowie Benennung der Tiere

<u>Tötung p.op.</u>	<u>HD⁺</u>	<u>PD⁺⁺</u>	<u>KD⁺⁺⁺</u>
	101	1012	1012
	102	1013	1013
	105	1014	1014
2 Wochen	6 1016	9 1015	5 1015
	3022	101	3022
	3023	102	
		105	
		1016	
		3023	
	1099	106	1099
	10910	107	10910
	10911	108	10911
4 Wochen	9 10912	4 109	5 10912
	106		3018
	107		
	108		
	109		
	3018		
	12923	12923	1
	12925	12925	2
6 Wochen	8 12926	4 12926	4 3
	12927	12927	4
	1		
	2		
	3		
	4		

HD⁺ = Humandura
 PD⁺⁺ = Pferdedura
 KD⁺⁺⁺ = Kaninchendura

Diese Abkürzungen sind
 in der Arbeit beibehalten.

3. Narkose und Operation

Zur Prämedikation wurde jedem Tier 1,6 ml Thalamonal/kg Körpergewicht i.m. injiziert. Die Kaninchen wurden in Seitenlage so fixiert, daß sich der Kopf in der Hinz'schen Narkosezelle befand, in die ein Halothan-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 1:4 eingeleitet wurde. Nach Rasur eines Feldes lateral am Oberschenkel bis zum Knie und dessen Desinfektion mit Alkohol und Jodtinktur wurde der Hinterlauf in leicht abgebeugter Stellung des Kniegelenkes fixiert. Die Haut und die Fascia superficialis wurden ca. 2 cm caudal der cranialen Begrenzung des Oberschenkels und ca. 2 cm proximal des Femorotibialgelenkes von proximal nach distal auf eine Länge von 3 cm durchtrennt. Anschließend wurde ein 2 x 1 cm großes Stück der Fascia lata entfernt und durch ein entsprechend großes Stück Dura ersetzt, das vorher in physiologischer Kochsalzlösung ca. 10 Minuten rehydriert worden war. Die Durastücke wurden unter leichter Spannung durch Knopfhefte mit Supramid 4,0 zunächst an den Ecken des Transplantats, anschließend mit je 2 Heften an der cranialen bzw. caudalen Seite befestigt. Die darüberliegende Fascia superficialis wurde fortlaufend mit Catgut 3,0 genäht. Anschließend wurde die Haut in Form einer Matratzennaht mit Supramid 4,0 verschlossen. Die Operationswunde wurde mit Nobecutanspray abgedeckt. Nach Umlagerung des Kaninchens auf die andere Seite wurde die Operation dort entsprechend durchgeführt.

Erst nach völligem Erwachen aus der Narkose wurden die Tiere in ihre Ställe zurückgesetzt, um ein Benagen noch nicht völlig erwachter Kaninchen zu verhindern. Eine Nachbehandlung erfolgte nicht, jedoch wurde der Heilungsverlauf bis zur Tötung täglich verfolgt.

C Gewinnung und Weiterverarbeitung der Implantate

1 Gewinnung der Implantate

Jeweils 2,4 und 6 Wochen post operationem wurden die Versuchstiere getötet und entblutet. Nach besonders im Operationsfeld vorsichtiger Enthäutung wurden die Transplantate im Umkreis von ca. 1 cm umschnitten und mit der darunterliegenden Muskulatur herauspräpariert. Um eine Deformierung des Gewebes zu vermeiden, wurden die Stücke mit Nadeln auf kleinen Korkplatten fixiert und anschließend in eine 4 % ige Formalinlösung gegeben.

2 Histologische Verarbeitung der Implantate

Nachdem sich Gefrierschnitte technisch als ungünstig erwiesen hatten, wurden nach der Fixation Paraffinschnitte angefertigt. Dabei wurden von jedem Gewebsstück 2 Blöcke hergestellt, die einmal in horizontaler und einmal in vertikaler Richtung bei einer Einstellung von 7 μ Dicke geschnitten wurden. Bei letzterer wurde die Schnittführung so gewählt, daß neben der implantierten Dura die Übergangszone und die Fascia lata getroffen wurde. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und nach der van Gieson-Methode gefärbt. Außerdem wurde die Versilberung nach Wilder durchgeführt.

D Auswertung der Versuche

1 Makroskopische Beurteilung der Operationsstelle

Nach der Tötung und Enthäutung der Kaninchen wurden folgende Kriterien zur vergleichenden Beurteilung herangezogen:

Zunächst wurde festgestellt, ob Verklebungen einerseits zwischen dem Implantat und der oberflächlichen Faszie und andererseits zwischen Implantat und muskulöser Un-

terlage bestanden. Dieses wurde geprüft, indem nach Fixation der Fascia lata jeweils rechts und links des Implantats mit Daumen und Zeigefinger probiert wurde, ob sich das Implantat auf seiner Unterlage verschieben ließ. Gleichzeitig konnte damit die Haltbarkeit der Verbindung zwischen Implantat und Fascia lata festgestellt werden. Es wurde beschrieben, in wieweit sich das Implantat von der Umgebung durch Dicke und Farbe unterschied. Anhand von Granulation und Vaskularisation wurde der Grad der Einheilung bestimmt. Etwaige Nahtdehisszenzen sowie entzündliche Reaktionen wurden ebenfalls protokolliert.

2 Mikroskopische Beurteilung

Besonderen Wert wurde bei der Beschreibung der histologischen Präparate auf den Zustand der implantierten Dura mater gelegt; ob sie in ihrer Struktur noch fast vollständig erhalten war, ob sie bereits im Umbau begriffen oder schon durch straffes Bindegewebe ersetzt war. Weiterhin wurden die zellulären Reaktionen sowohl im Implantat als auch in seiner Umgebung aufgezeigt und differenziert.

IV Ergebnisteil

A Befinden der Kaninchen von der Operation bis zur Tötung

Kein Kaninchen zeigte nach der Operation eine Beeinträchtigung im Allgemeinbefinden. Störungen im normalen Bewegungsablauf wurden nicht registriert. Bei allen Tieren heilte die Hautwunde per primam intentionem. Nur bei 2 Kaninchen (HD 101, HD 102) konnte am 3. Tag post operationem eine zunehmende Schwellung im Operationsbereich unter der Haut wahrgenommen werden. Die bei der Palpation vermehrt warmen und fluktuierenden Bereiche erwiesen sich später als Abszesse, die die gesamten Transplantate überzogen.

B Beschreibung der ungebrauchten lyophilisierten Dura der verschiedenen Spezies

1 Makroskopisches Aussehen

Lyophilisierte Dura ist ein starres, sprödes Gewebe von filzartiger Beschaffenheit, Erst nach der Rehydratation wird sie elastisch und gut formbar. Während die Dura von Mensch und Pferd eine durchschnittliche Dicke von 0,6 bis 1,0 mm hat, ist die Kaninchendura nur papierdünn und stellenweise durchscheinend. Auf der Oberfläche der Duren aller drei Spezies ist der Verlauf einiger kollagener Faserbündel als Erhabenheit erkennbar. (Foto 1)

2 Histologisches Bild der verwendeten Duraarten

Im Unterschied zu der im Literaturteil beschriebenen Humandura (Foto 2) sind die Bündel der kollagenen Fasern bei der Pferdedura dünner. Die Lücken zwischen den einzelnen Bündeln sind unregelmäßiger als bei der Humandu-

ra. Sie bilden ein engmaschigeres Netz, lassen aber stellenweise größere Lücken frei, als dies bei der Humandura der Fall ist. Bruchstücke von Fibrozytenkernen sind in größerer Anzahl als bei der Humandura zu sehen. Eine Anordnung der Faserbündel in einer Vorzugsrichtung kann nicht festgestellt werden.

Bei der Kaninchendura sind die Faserbündel am dünnsten. Sie bilden ein relativ regelmäßiges Netz, die dazwischen befindlichen Lücken sind in ihrer Größe gleichmäßiger als bei der Human- und Pferdedura. Bruchstücke von Fibrozytenkernen sind zahlreicher als in der Humandura erhalten. An den Austrittsstellen der Spinalnerven ist es bei der Kaninchendura teilweise nicht möglich, die Dura vollständig von Rückenmarksresten zu reinigen. Bei diesen schon makroskopisch sichtbaren Stellen sind im histologischen Präparat Querschnitte von Nervenfasern zu sehen. Diese Abschnitte wurden nicht zur Transplantation verwendet.

C Beschreibung der Fascia lata des Kaninchens

Die Fascia lata entspricht in ihrer Dicke etwa derjenigen der Dura mater des Kaninchens und läßt die darunterliegende Muskulatur durchscheinen.

Histologisch besteht die Fascia lata aus Bündeln kollagener Fasern, die im Gegensatz zur Dura regelmäßig angeordnet sind und drei Schichten bilden. Die stärkste mittlere Schicht zieht entsprechend ihrer mechanischen Beanspruchung von proximal nach distal. Die der Mittelschicht innen und außen anliegenden dünneren Schichten verlaufen etwa im Winkel von 90° zu ihr. Zwischen den kollagenen Fasern der Fascia lata sind mehrere Fibrozytenkerne zu erkennen. Die drei Blätter werden von lockerem Bindegewebe, das auch Kapillaren und stellenweise Fettgewebseinlagerungen enthält, umhüllt. (Foto 3)

D Beurteilung der einzelnen Gruppen

1 Humandura, Untersuchung 2 Wochen post operationem

a) Makroskopische Befunde

Bei der Entnahme der Implantate 2 Wochen nach der Transplantation sind Haut, Unterhaut und oberflächliche Faszie im Operationsbereich leicht abzulösen. Die anliegende Fläche der Fascia superficialis ist glatt, die Implantate sind auf ihrer Unterlage verschiebbar. Durch ihre größere Dicke und hellere Farbe unterscheiden sie sich deutlich von ihrer Umgebung. Die implantierten Duren sind von einer dünnen Bindegewebsschicht bedeckt, die im Nahtbereich wallartig erhöht ist und eine feste Verbindung zur Fascia lata herstellt. Die Randzonen sind deutlich vaskularisiert. Von dort aus verlaufen einige Gefäße in die Fascia lata und auch über die Oberfläche der Implantate. Bei einigen Implantaten (HD 3022 und HD 3023) sind im Nahtbereich bis linsengroße, unregelmäßig begrenzte frische Blutungen unter der Fascia lata zu sehen. Vermutlich sind in diesen Fällen bei der Tötung, bedingt durch das Schlegeln der Tiere nach dem Genickschlag, einige Gefäße zerrissen.

Bei HD 101 und HD 102 haben sich über den trotzdem eingeeilten Implantaten Abszesse gebildet. Sie sind kirschgroß und von einem etwa 2 mm breiten dunkelroten Saum umgeben. Da diese Tiere am gleichen Tag operiert wurden und die verwendeten Implantate von demselben größeren Stück Dura stammten, läßt sich die Entzündung möglicherweise auf Verunreinigung dieses Durastückes vor der Operation zurückführen.

b) Mikroskopische Befunde

Die histologischen Präparate zeigen noch das charakteristische Bild der lyophilisierten Dura, ähnlich dem vor

der Operation. Die Implantate sind deutlich dicker als die umgebende Fascia lata.

In dem der Haut zugewandten Randbereich der Dura finden sich in etwas größerer Anzahl als in dem der Muskulatur zugewandten Bereich einzelne Lymphozyten, Fibroblasten, eosinophile Granulozyten und vereinzelt Kapillaren. Im Zentrum der Implantate können keine Zellen festgestellt werden. Die Umgebung der Implantate an der Haut- und Muskelseite sowie die Übergangszone zur Fascia lata sind relativ zellreich. Den Hauptanteil dieser Zellen bilden Lymphozyten, Fibroblasten, Fibrozyten sowie in etwas geringerer Zahl Histiocyten und eosinophile Granulozyten. In einigen Fällen sind vereinzelt Plasmazellen und einige Fremdkörperriesenzellen sichtbar. Am Übergang zur Fascia lata, also im ehemaligen Nahtbereich, sind zahlreiche Kapillaren eingelagert. In der der Haut und der Muskulatur zugewandten zellreichen Zone können ebenfalls Kapillaren gefunden werden. Zwischen den Zellen sind einzelne neugebildete dünne kollagene Fasern sichtbar, die an der Hautseite am dichtesten liegen und dort auch schon in einer Richtung angeordnet sind. Die zelluläre Reaktion ist an den beiden von Abszessen bedeckten Präparaten HD 101 und HD 102 wesentlich stärker. Neben vorwiegend Lymphozyten, die in größerer Zahl und fast bis ins Zentrum in den Maschen der Dura liegen, werden ebenfalls Histiocyten, eosinophile Granulozyten, Fibroblasten, einzelne neutrophile Granulozyten, Plasmazellen und Fremdkörperriesenzellen festgestellt. An der Hautseite sind die Zellen stellenweise in kleinen Haufen angeordnet, deren Zentren aus Zell- und Kerntrümmern bestehen. Die kollagenen Faserbündel der Duren erscheinen an einigen Stellen homogenisiert und aufgequollen.

2 Pferdedura , Untersuchung 2 Wochen post operationem

a) Makroskopische Befunde

Haut, Unterhaut und oberflächliche Faszie sind bei Entnahme der Proben leicht abzulösen. Die dem Implantat anliegende Fläche der Fascia superficialis ist glatt. Die Implantate können auf ihrer Unterlage verschoben werden, sie sind von hellerer Farbe und deutlich dicker als die Umgebung. Die Verbindung zur Fascia lata ist fest. Die Proben sind von einer dünnen Bindegewebsschicht bedeckt, die an den ehemaligen Nahtstellen stärker ausgebildet ist. In den Randzonen der Implantate und in geringerer Zahl auch an deren Oberfläche befinden sich dünne Gefäße. (Foto 4)

Bei PD 101, PD 1012 und PD 1016 sind einzelne Hefte ausgerissen. PD 101 und PD 1016 sind sonst gut eingeeilt; im Bereich der Nahtdehissensen ist das Bindegewebe stärker ausgebildet. Bei PD 1012 ist die ausgerissene Ecke des Implantats umgeklappt und an dieser Stelle mit seiner Oberfläche verklebt. Bei PD 1014 bestehen in unmittelbarer Nachbarschaft des Implantates kleine subfasciale Blutungen. Ein Implantat, PD 105, ist sehr locker mit der Umgebung verbunden, der dünne Bindegewebssaum im Nahtbereich ist nur teilweise ausgebildet, im kaudalen Randbezirk befindet sich ein ca. linsengroßer Abszeß.

b) Mikroskopische Befunde

2 Wochen nach der Operation zeigen auch die Pferdeduren ein Bild, ähnlich dem der ungebrauchten lyophilisierten Pferdedura. Die Implantate sind dicker als die umgebende Fascia lata. Zwischen der Oberseite der Implantate und der Fascia superficialis, an der Unterseite der Implantate zum Epimysium der Muskulatur hin sowie im Übergangsbereich zur Fascia lata befinden sich unterschiedlich dichte Zellschichten.

Neben zahlreichen Lymphozyten können dort Fibroblasten, Histiozyten, stellenweise sehr häufig eosinophile Granulozyten, vereinzelt Plasmazellen und in einigen Präparaten Fremdkörperriesenzellen beobachtet werden. Auch in den äußeren Bezirken der Duraimplantate sind in die Gewebsmaschen des kollagenen Fasernetzes einzelne Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Fibroblasten einge-
drungen. Am dichtesten liegen die Zellen in den zur Fascia lata gerichteten Bereichen der Implantate.

Zwischen den die Implantate umgebenden Zellen sind einzelne neugebildete Fasern eingelagert, die besonders an der Oberseite in unmittelbarer Nähe der Implantate die Tendenz zeigen, sich in einer Richtung anzuordnen. In diesem Bereich überwiegen die Fibroblasten und Fibrozyten. Kapillaren sind am häufigsten im Übergangsbereich zur Fascia lata zu finden, in geringerer Zahl in der Zellzone an der Ober- und Unterseite der Implantate. (Foto 7).

3 Kaninchendura, Untersuchung 2 Wochen post operationem

a) Makroskopische Befunde

Haut, Unterhaut und oberflächliche Faszie können im Operationsgebiet gut abgelöst werden. Bis auf eine Probe, KD 3022, bei der sich im kaudalen Nahtbereich 2 stecknadelkopfgroße Abszesse gebildet haben, und die an diesen Stellen mit der Unterlage verklebt ist, können die Implantate auf der Muskulatur verschoben werden. Sie sind dünner als die umgebende Fascia lata. In einigen Fällen schimmert die darunterliegende Muskulatur stellenweise durch. Die Verbindung zur Fascia lata ist fest. Die über die Implantate ziehende sehr dünne Bindegewebsschicht ist im ehemaligen Nahtbereich etwas dicker. Im letzteren sind mehrere dünne Gefäße sichtbar, die zum Teil über die Oberfläche der Implantate hinwegziehen.

Ein Implantat, KD 1013, ist in der Mitte gerissen, die Reste an den Rändern aufgerollt und dort bindegewebig verklebt. In den Defekt der Fascia lata hat sich die darunterliegende Muskulatur kuppelförmig vorgewölbt. Vereinzelt sind in der Umgebung der Implantate kleine unregelmäßige Blutungen zu sehen.

b) Mikroskopische Befunde

Die histologischen Präparate zeigen eine gut erhaltene lyophilisierte Kaninchendura, die etwas dünner als die umgebende Fascia lata ist. Die der Haut, der Muskulatur sowie der Fascia lata zugewandten äußeren Bezirke der Implantate sind weiter ins Innere hineinreichend als dies bei den Human- bzw. Pferdeduraimplantaten der Fall ist, von Zellen besiedelt, zwischen denen stellenweise schon neugebildete kollagene Fasern eingelagert sind. Diese in den Maschen der Implantate befindlichen Zellen bestehen zum überwiegenden Teil aus Fibroblasten und Fibrozyten, daneben sind auch eosinophile Granulozyten und einzelne Lymphozyten zu erkennen. Den Implantaten eng anliegend folgt nach außen zur Muskulatur bzw. Haut hin eine dünne Schicht parallel angeordneter zarter neugebildeter kollagener Fasern, in deren Lücken sich zahlreiche Fibrozyten, einzelne eosinophile Granulozyten, Lymphozyten und Histiozyten befinden. Die Zelldichte nimmt mit der Entfernung vom Transplantat zu. Die Fasern zeigen keine einheitliche Richtung mehr. Sie werden spärlicher und von Fibroblasten und eosinophilen Granulozyten umgeben. In diese zellreicheren Zonen sowie in den ebenfalls zellreicheren Übergangsbereich sind zahlreiche dünne Kapillaren eingelagert. Zwischen Implantaten und Fascia lata werden neben den schon erwähnten Zellen und einzelnen kollagenen Fasern auch Lymphozyten und teilweise Riesenzellen gefunden. Im Bereich der schon makroskopisch geschilderten subfascialen Blutungen können im histologischen Bild stellenweise dichtgelagerte extravasculär in den Gewebsmaschen liegende Erythrozyten festgestellt werden.

4 Humandura, Untersuchung 4 Wochen post operationem

a) Makroskopische Befunde

Bei den 4 Wochen alten Implantaten sind Haut, Unterhaut und oberflächliche Faszie im Operationsbereich leicht abzulösen. Die anliegende Fläche der Fascia superficialis ist glatt, die Implantate sind auf ihrer Unterlage verschieblich. Sie sind durch einen dünnen Bindegewebswall, der von zahlreichen Gefäßen umgeben ist, die zum Teil unter der Fascia lata weiter verfolgt werden können, von ihrer Umgebung abgesetzt. Auch die Oberfläche der Implantate wird von einer dünnen Bindegewebsschicht überzogen, in der einige Gefäße verlaufen. Im Vergleich zu den 2 Wochen post operationem entnommenen Proben erscheinen die Implantate nicht mehr so deutlich dicker als die umgebende Fascia lata, zu der eine feste Verbindung besteht.

In einem Falle, bei HD 10912, sind an der kranialen Naht 2 Hefte ausgerissen. An dieser Stelle ist das Bindegewebe stärker ausgebildet und mit der darunterliegenden Muskulatur verbunden.

An einem anderen Präparat, HD 109, befindet sich ein ca. reiskorngroßer Abszeß im Stichkanal.

b) Mikroskopische Befunde

Die äußeren Grenzen der Implantate sind nicht immer deutlich zu erkennen. Die kollagenen Faserbündel der Dura sind stellenweise zerrissen und erscheinen im Randbereich aufgequollen und homogen. Während das Zentrum der Implantate nur spärlich mit Zellen besiedelt ist, nimmt deren Intensität in Richtung Haut und Muskulatur sowie zur benachbarten Fascia lata hin zu, Neben sehr vielen Fibrozyten, die besonders nach außen hin überwiegen, handelt es sich dabei um eosinophile Granulozyten, Histiozyten und Lymphocyten. In den äußeren

Bezirken der Implantate liegen, nach dem Innern hin abnehmend, neue kollagene Fasern, die im Übergangsbereich etwas aufgelockert sind. In diesen kapillarreichen Zonen zwischen Implantat und Fascia lata können neben zahlreichen Fibrozyten und Fibroblasten Histiozyten, eosinophile Granulozyten, einzelne Lymphozyten und Riesenzellen festgestellt werden. Vom Implantatbett aus sind Kapillaren ins Innere hinein zu verfolgen. Die zelluläre Reaktion ist in der Umgebung der Implantate deutlich geringer und unregelmäßiger als bei den 2 Wochen nach der Operation entnommenen Proben und besteht vorwiegend aus Fibrozyten, Histiozyten und eosinophilen Granulozyten.

5 Pferdedura, Untersuchung 4 Wochen post operationem

a) Makroskopische Befunde

4 Wochen nach der Transplantation von Pferdedura können im Operationsbereich keine Verklebungen mit der darüberziehenden Fascia superficialis gefunden werden. Die Implantate sind auf der darunterliegenden Muskulatur verschiebbar und durch einen dünnen Bindegewebsaum, der im ehemaligen Nahtbereich etwas erhöht ist, fest mit ihrer Umgebung verbunden. Sie erscheinen noch etwas dicker als die Fascia lata, von der sie jedoch nicht immer so deutlich wie 2 Wochen p.op. abzugrenzen sind. Die Grenzbezirke zur Fascia lata sind gut vaskularisiert, einige Gefäße ziehen über die Implantatoberflächen.

Ein Implantat, PD 106, ist in der proximalen Hälfte des kaudalen Nahtbereiches von einem erbsengroßen Abszeß bedeckt und dort mit der Fascia superficialis verbunden. Die darunterliegende Naht ist ausgerissen, die bindegewebige Verbindung zwischen Implantat

und Fascia lata in der Umgebung des Absreißes ist verbreitert und unregelmäßig verdickt. Bei PD 109 befinden sich am Implantatrand stellenweise kleine subfasciale Blutungen.

b) Mikroskopische Befunde

Die Grenzen zwischen den implantierten lyophilisierten Pferdeduren und der Fascia lata sind nur noch an manchen Stellen nachweisbar. Die spongiosaähnliche Struktur der Duren ist im Zentrum der Implantate noch gut zu erkennen. In den maschenartigen Hohlräumen liegen Fibrozyten, Fibroblasten, Histiozyten, eosinophile Granulozyten und einzelne Lymphozyten. Zur Peripherie hin wird der Zellbesatz stärker, es sind einzelne dünne kollagene Fasern eingelagert, die sich zu den Grenzen der Implantate hin verdichten und sie an der Haut- und Muskelseite umgeben. Die Fasern sind dort dann in einer Richtung angeordnet. Das Durafasergerüst ist an den Randbereichen teilweise zerrissen, die zusammenhanglosen Reste erscheinen homogen und aufgequollen. An der Peripherie der Implantate sowie im Übergangsbereich findet sich neben zahlreichen Kapillaren, die zum Teil ins Innere ziehen, ein unterschiedlich dichter Zellsaum, der sich aus Fibrozyten, Histiozyten, eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten aufgebaut. Daneben werden im Übergangsbereich vereinzelt Riesenzellen festgestellt (Foto 8).

6 Kaninchendura, Untersuchungen 4 Wochen post operationem

a) Makroskopische Befunde

Zwischen den Implantaten und der darüberziehenden Fascia superficialis einerseits sowie der darunterliegenden Muskulatur andererseits bestehen keine Verklebungen. Die Implantate erscheinen nur noch in manchen Bereichen etwas dünner als die Umgebung, von der sie zum größten

Teil nicht deutlich abgrenzbar sind. Die bindegewebige Umhüllung ist glatt und glänzend und nur in unmittelbarer Nähe der Knoten etwas verdickt. Die Vaskularisation im Randbereich ist geringer als bei den nach 4 Wochen entnommenen Humandura- und Pferdeduraimplantaten. An der Oberfläche der Proben können nur in einigen Fällen wenige dünne Gefäße festgestellt werden. (Foto 5)

Bei KD 1099 ist das Duraimplantat im proximalen Teil ausgerissen, die bindegewebige Verbindung zur Fascia lata ist an dieser Stelle stärker und unregelmäßig ausgebildet.

b) Mikroskopische Befunde

Im histologischen Präparat ist eine Abgrenzung zwischen Implantaten und Fascia lata nicht mehr klar möglich. Duragewebe kann nur noch in einzelnen Bruchstücken im Zentrum der Implantate festgestellt werden und ist dort von einzelnen Lymphozyten, Histiozyten und eosinophilen Granulozyten umgeben. Ansonsten zeigt das mikroskopische Bild zahlreiche parallel liegende kollagene Fasern, die in der Mitte etwas locker und am Rand dichter gelagert sind, zwischen denen einzelne Fibrozyten festgestellt werden können. Nach außen werden die Fasern von einem lockeren Verband von Zellen umgeben, die sich aus Fibroblasten, eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten zusammensetzen. Im etwas zellreicheren Übergangsbereich zur Fascia lata befinden sich neben den schon erwähnten Zellen einzelne Kapillaren. Von der Unterlage sind die Implantate teilweise durch eine dünne Fettgewebsschicht abgesetzt.

7 Humandura, Untersuchung 6 Wochen post operationem

a) Makroskopische Befunde

An der Ober- und Unterseite der Implantate können keine Verwachsungen zur Fascia superficialis bzw. Muskulatur

festgestellt werden. In den meisten Fällen sind die Implantate nur noch durch die Knoten von der Umgebung abgegrenzt, ihre Oberfläche ist glatt und glänzend. Sie unterscheiden sich in ihrer Dicke nicht mehr von der umgebenden Fascia lata, ihre bindegewebige Umhüllung ist sehr dünn und geht glatt in die Fascia lata über. Im ehemaligen Nahtbereich sind einige Gefäße zu sehen. (Foto 6)

Bei einer Probe, HD 12923, befindet sich in der distalen Hälfte, den kaudalen Nahtbereich des sonst gut eingeeheilten Implantats überdeckend, ein ca. erbsengroßer Abszeß mit einer derben bindegewebigen Kapsel. Die Umgebung dieses Abszeßes ist stärker vaskularisiert.

b) Mikroskopische Befunde

Histologisch sind nur noch im Zentrum der Implantate stellenweise Durarestenachweisbar. Die mehr oder weniger zusammenhanglosen Reste der kollagenen Faserbündel erscheinen aufgequollen und homogenisiert. Sie werden von Fibroblasten, eosinophilen Granulozyten, Histiozyten und einzelnen Lymphozyten umgeben, zwischen denen spärlich neue ungerichtete kollagene Fasern liegen. In den zellarmen Außenbezirken der Implantate befindet sich eine dichte Schicht kollagener Fasern in paralleler Anordnung. Im Übergangsbereich sind die kollagenen Fasern etwas aufgelockert. Neben einigen Kapillaren können dort Fibrozyten, Fibroblasten, eosinophile Granulozyten und in Kapillarnähe einige Lymphozyten beobachtet werden.

8 Pferdedura, Untersuchung 6 Wochen post operationem

a) Makroskopische Befunde

Bei den 6 Wochen alten Pferdeduraimplantaten bestehen keine Verbindungen zur darüberziehenden Fascia super-

ficialis und der darunterliegenden Muskulatur. In ihrer Dicke sind sie der Fascia lata angeglichen, die Verbindung zu dieser ist fest. Bis auf die Knüpfstellen sind die Implantate nur undeutlich von der Umgebung zu unterscheiden, ihre Oberfläche ist glatt. Vereinzelt können im ehemaligen Nahtbereich Gefäße festgestellt werden.

Bei PD 12923 ist eine proximale Nahtstelle ausgerissen. Der Defekt ist von einer dünnen Bindegewebsmembran bedeckt, durch die die Muskulatur durchscheint. An der Peripherie des Defektes ist das Bindegewebe wallartig verdickt.

b) Mikroskopische Befunde

Histologisch können nur noch im Zentrum der Implantate Reste der ehemaligen Dura gefunden werden. Die zusammenhanglosen Bruchstücke der kollagenen Balken liegen in einer lockeren Zellschicht, bestehend aus vorwiegend Fibrozyten, aber auch einzelnen eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten. Zwischen den Zellen sind einzelne zarte kollagenen Fasern eingelagert. Während im Zentrum die Fasern noch locker liegen und keinen einheitlichen Verlauf erkennen lassen, werden sie nach außen zu dichter und verlaufen parallel. Zwischen den Fasern sind Fibrozyten zu erkennen. Im Übergangsbereich finden sich zwischen den dort etwas aufgelockerten Fasern noch einzelne Kapillaren und stellenweise Fibroblasten, eosinophile Granulozyten und wenige Lymphozyten.

9 Kaninchendura, Untersuchung 6 Wochen post operationem

a) Makroskopische Befunde

Bei den 6 Wochen alten Kaninchenduraimplantaten bestehen an Ober- und Unterseite keine Verwachsungen mit den anliegenden Geweben. Die Übergangslose und feste Verbindung

zur Fascia lata kann nur noch anhand der Knoten objektiviert werden. Die Oberfläche der Implantate ist ebenso wie die der Fascia lata glatt, Kapillaren sind makroskopisch nicht zu erkennen.

b) Mikroskopische Befunde

Histologisch sind Kaninchenduraresten bei keinem der Implantate nachzuweisen. Das Bild wird von dicht liegenden, parallel angeordneten, teilweise leicht gewellten kollagenen Fasern beherrscht, die in jene der Fascia lata übergehen. Dazwischen liegen, im ehemaligen Nahtbereich in etwas größerer Anzahl, Fibrozyten. Ganz vereinzelt können im Übergangsbereich auch noch eosinophile Granulozyten und feinste Kapillaren beobachtet werden. Während sich die kollagenen Fasern der Fascia lata geflechtartig überkreuzen und so im histologischen Bild längs- und quer-, bzw. schräg getroffenen Bündel zu erkennen sind, unterscheiden sich die Fasern im Implantatbereich durch ihre Anordnung in nur einer Richtung. (Foto 9)

E Vergleichend Betrachtung der Einheilungsstadien 2-4- und 6 Wochen post operationem

1 Allgemeiner Verlauf der Einheilung

Nach der Implantation der lyophilisierten Dura wird ein zell- und kapillarreiches Granulationsgewebe ausgebildet, das die Implantate an der Peripherie umgibt und zur Bildung einer bindegewebigen Umhüllung führt. Das Granulationsgewebe dringt von außen nach innen in die Implantate, an denen sich Auflösungserscheinungen bemerkbar machen, vor. Die Vaskularisation sowie die Intensität der zelligen Reaktion verringern sich, dabei tritt der Anteil der auf eine Entzündung deutenden Zellen zugunsten der Bindegewebszellen in den Hin-

tergrund. Im weiteren Verlauf werden im Granulationsgewebe in zunehmendem Maße Bindegewebsfasern ausdifferenziert. Zuletzt werden die Implantate von einer Bindegewebsschicht mit fascienähnlicher Struktur ersetzt.

2 Zeitlicher Vergleich zwischen den einzelnen Duraimplantaten

Die zelluläre Reaktion, die bei den zwei Wochen alten Implantaten histologisch im Vordergrund steht, ist vergleichend betrachtet bei den Homotransplantaten Kaninchendura am geringsten. Während zwischen den beiden Heterotransplantaten Humandura und Pferdedura keine unterschiedlichen Reaktionen bestehen, fällt bei den zwei Wochen alten Kaninchenduraimplantaten auf, daß die Zellen in der Umgebung der Implantate weniger dicht liegen und schon weiter ins Innere eingedrungen sind. Der Anteil an Lymphozyten und Histiozyten ist geringer. Das die Kaninchenduraimplantate umgebende Granulationsgewebe ist nach zwei Wochen schon deutlich faserreicher als bei den Humandura- und Pferdeduraimplantaten. Vier Wochen nach der Implantation ist die zelluläre Reaktion der Duraimplantate aller drei verwendeten Tierarten vermindert, wobei sich der Anteil an Fibroblasten und Fibrozyten vergrößert hat. Auch in die Maschen des Duranetzes sind von den Rändern aus Zellen eingedrungen, bei den Kaninchenduraimplantaten am weitesten ins Zentrum hinein. In steigendem Maße werden kollagene Fasern ausdifferenziert, die in den Randbereichen das Duragewebe ersetzen. Im Zentrum der Humandura- und Pferdeduraimplantate ist noch der typische Aufbau der lyophilisierten Dura zu erkennen, wohingegen in der Mitte der Kaninchenduraimplantate nur noch in Auflösung begriffene Bruchstücke nachgewiesen werden können. Die parallel liegenden kollagenen Fasern, die in den Randbereichen die Implantate ersetzen, liegen in den Fällen der Kaninchenduraimplantation am dichtesten und reichen am weitesten nach innen.

Sechs Wochen nach der Implantation ist der Ersatz der Duraimplantate durch straffes faseriges Bindegewebe weiter fortgeschritten. Die Humandura- und Pferdeduraimplantate lassen jedoch noch im Zentrum zerfallende, von Zellen umgebene Reste der lyophilisierten Dura erkennen. Anstelle der Kaninchenduraimplantate ist dagegen ein weitgehend fascienähnliches Gewebe getreten. Die spärlich zwischen den dichten parallelen Fasern liegenden Zellen sind fast ausschließlich Fibrozyten.

3 Unterschiede zwischen Homo- und Heterotransplantaten

Während zwischen den Humandura- und Pferdeduraimplantaten in den jeweils untersuchten Abständen keine grundlegenden Unterschiede beobachtet werden können, verläuft die Einheilung der Kaninchenduraimplantate schneller und reaktionsloser. Schon vier Wochen nach der Implantation zeigen die Kaninchenduraimplantate ein Bild ähnlich dem der beiden Heterotransplantate nach sechs Wochen.

Der Ersatz der Implantate ist nach sechs Wochen bei allen verwendeten Duraarten noch nicht völlig abgeschlossen. In den Fällen der Human- und Pferdeduraintransplantation sind noch Durarestes nachweisbar. Selbst die am weitesten ersetzten Kaninchenduraimplantate lassen nicht die typische dreischichtige Faseranordnung der Fascia lata erkennen.

V Diskussion =====

Die Ergebnisse der Kaninchenversuche bestätigen die gute Eignung der lyophilisierten Dura als Homo- und als Heterotransplantat.

Nach der Implantation kommt es anfänglich zu unterschiedlich starken zellulären Reaktionen, die jedoch abklingen und in keinem Falle eine Abstoßung der Implantate herbeiführen. Das Implantat dient als Matritze für das vom Wirtsgewebe her einsprossende Bindegewebe. Dabei wird es allmählich von außen nach innen durch körpereigenes Gewebe ersetzt und entsprechend seiner Funktion umgebaut.

Es zeigt sich, daß Homotransplantate schneller und reaktionsloser einheilen als Heterotransplantate. Das von uns verwendete Homotransplantat Kaninchendura ist wesentlich dünner als die beiden Heterotransplantate Human- und Pferdedura. Deshalb ist in Übereinstimmung mit ROSOMOFF (1959) eine stärkere Intensität der zelligen Reaktion zur Resorption der größeren Gewebsmengen Human- und Pferdedura zu erwarten. Die Homo- und Heterotransplantate unterscheiden sich aber nicht nur durch quantitative Unterschiede der Zellreaktion. Von Anfang an ist der Fibroblasten- und Fibrozytenanteil gegenüber den Histiozyten und Lymphozyten bei den Homotransplantaten größer als bei den Heterotransplantaten, und es werden früher kollagene Fasern gebildet. Obwohl die Resultate bei Homo- als auch bei Heterotransplantaten gut sind, sollten deshalb bei klinischer Anwendung nach Möglichkeit homologe Transplantate bevorzugt werden.

Sowohl bei Homo- als auch bei Heterotransplantaten kommt es zu Fremdkörperreaktionen. Diese lediglich im histologischen Präparat unter anderem durch das Auftreten von Riesenzellen objektivierten Erscheinungen sind jedoch zu gering, um den Ein- und Umbau der Implantate

zu stören und können bei der Anwendung vernachlässigt werden. Das Auftreten von eosinophilen Granulozyten im Verlaufe der Einheilung der drei verwendeten Duraimplantate werten JOHN und ROLLE (1969) als Arteigentümlichkeit des Empfängers Kaninchen. 6 Wochen nach der Operation ist die Infiltration mit diesen Zellen, die besonders 4 Wochen p.op. sehr stark ist, wesentlich zurückgegangen. 6 Wochen p.op. ist der Gehalt an eosinophilen Granulozyten beim Homotransplantat gegenüber den Heterotransplantate deutlich geringer

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von FLEMMING (1963) kann keine Verwachsung der Implantate mit der Umgebung festgestellt werden. Haut, Unterhaut und Fascia superficialis lassen sich über den Implantaten, die auf ihrer Unterlage verschieblich sind, leicht ablösen.

Das Ausreißen einzelner Hefte ist einerseits auf die geringe Stärke der Fascia lata des Kaninchens und andererseits auf die große Bewegungsfreiheit der Versuchstiere zurückzuführen.

Durch möglichst frühzeitige Bewegung wird aber auf das Implantat ein funktioneller Reiz ausgeübt, der den Umbau der Dura in fascienähnliches Gewebe entscheidend unterstützt.

Die in der Literatur beschriebenen Zeitabschnitte von der Implantation bis zur endgültigen Einheilung und Adaptation an das Empfängergewebe variieren erheblich. Als Ursache dafür kommen die verschiedenen Empfängerspezies sowie die unterschiedlichen Anwendungsorte in Frage. Die eigenen Untersuchungen ergaben für das Homotransplantat Kaninchendura nach 6 Wochen eine weitgehende Angleichung an die Struktur der Fascia lata. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch JÄGER (1970) nach homologer Duraimplantation in die Fascia lata des Schafes. Später kann nur noch eine Verdichtung der Fasern und Abnahme der Bindegewebszellen im Implantatbereich festgestellt werden.

VI Zusammenfassung

Die Eignung von lyophilisierter Dura als homologes und heterologes Transplantationsmaterial wurde geprüft. Lyophilisierte Dura von Mensch, Pferd und Kaninchen wurde in die Fascia lata von Kaninchen implantiert. Die Einheilung der Implantate wurde klinisch kontrolliert. Die Tiere wurden in Abständen von 2, 4 und 6 Wochen getötet und die Implantate makroskopisch und mikroskopisch untersucht.

Homo- und Heterotransplantate heilten gut ein. Die Implantate bildeten ein Leitgerüst für das vom Wirtsgewebe einsprossende Bindegewebe. Der allmähliche Ersatz durch körpereigenes Gewebe erfolgte bei den Homotransplantaten schneller als bei den Heterotransplantaten. Nach 6 Wochen waren die Homotransplantate weitgehend dem Empfängerewebe angeglichen, der Einbau der Heterotransplantate war geringgradig verzögert.

Summary

The possible use of lyophilized dura mater as homo- and heterotransplant-material was tested.

Lyophilized dura mater of man, horse and rabbit was implanted into the fascia lata of rabbits.

The acceptance of the implants was controlled clinically.

The animals were sacrificed in intervalls of 2,4 and 6 weeks following the implantation, and the implants were examined macroscopically and microscopically.

Homo- and heterotransplants were well accepted.

The implants served as a guiding device for the connective tissue of the host. The gradual replacement by host tissue was achieved faster in case of homotransplants as compared to heterotransplants.

After a period of 6 weeks the homotransplants had adapted to a **great** extent to the receiver tissue.

The implantation of heterotransplants was slightly delayed.

VII Bildteil

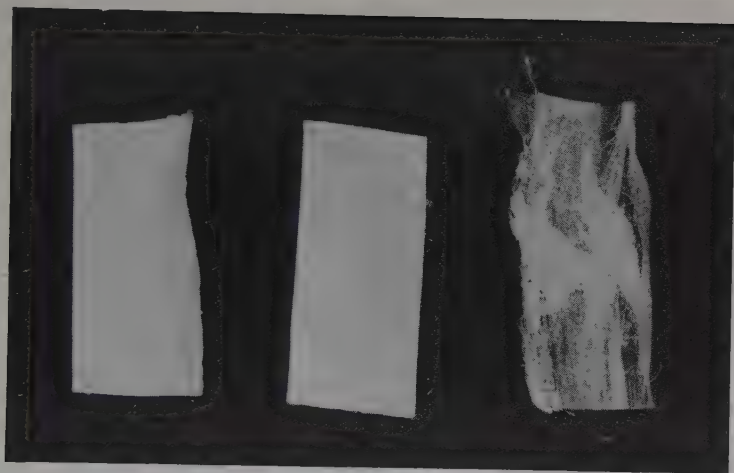


Foto 1. Lyophilisierte Dura

Pferdedura

Humandura

Kaninchendura

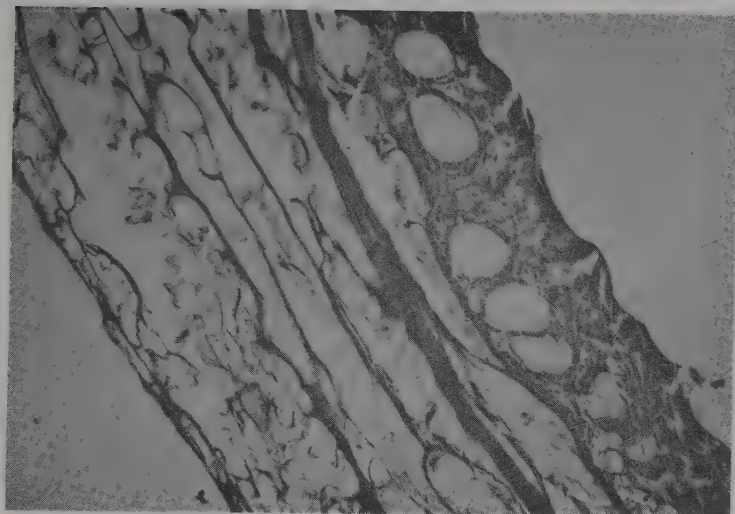


Foto 2. Humandura

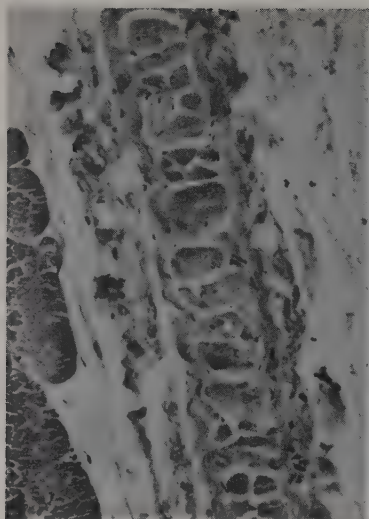


Foto 3. Fascia lata

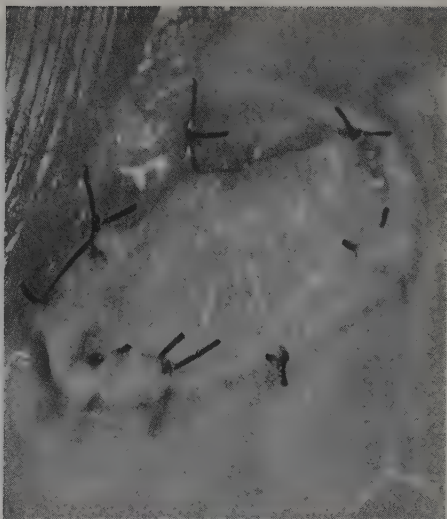


Foto 4. Pferdedura.
2 Wochen p.op.



Foto 5. Kaninchendura
4 Wochen p.op.

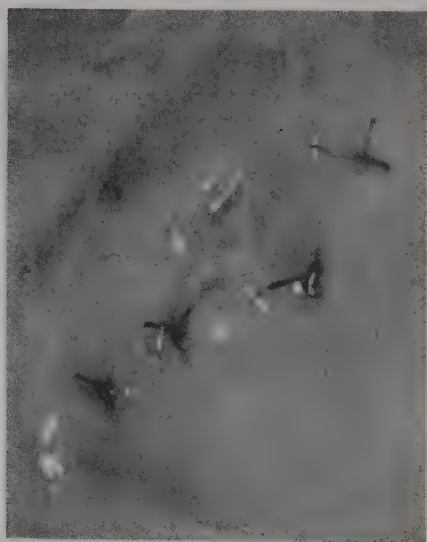


Foto 6. Humandura
6 Wochen p.op.

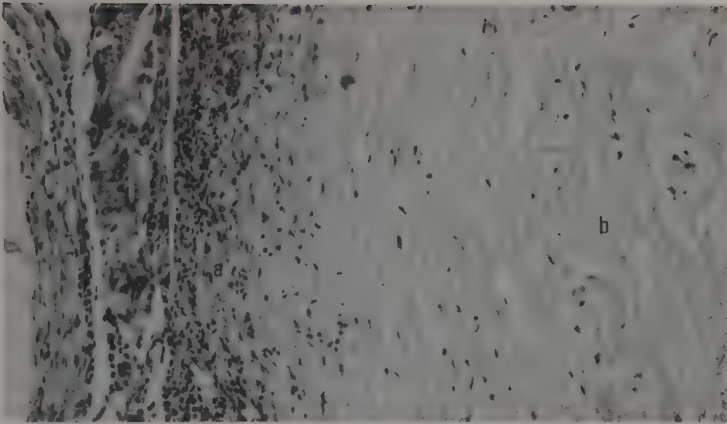


Foto 7. Pferdedura 2 Wochen p.op.
Zellinfiltration im Randbezirk (a);
im Zentrum noch unveränderte Dura (b)

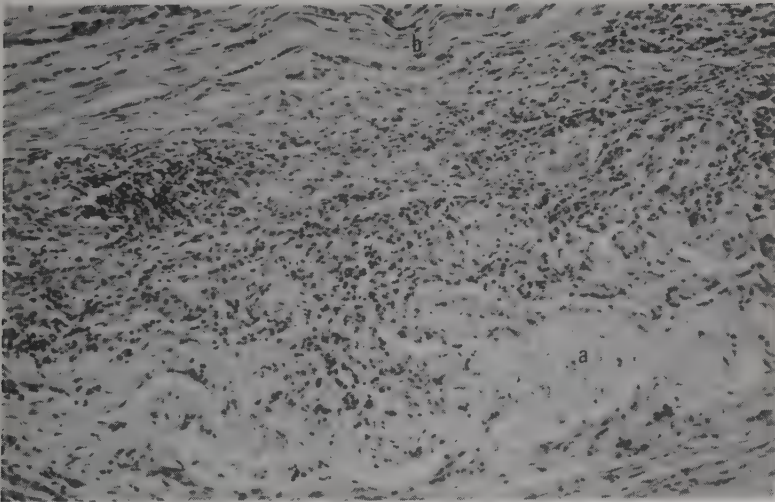


Foto 8. Pferdedura 4 Wochen p.op.
Gesamtes Implantat von Zellen infiltriert;
Reste von Duragewebe noch deutlich erkennbar (a);
in der Peripherie parallele kollagene Fasern (b).

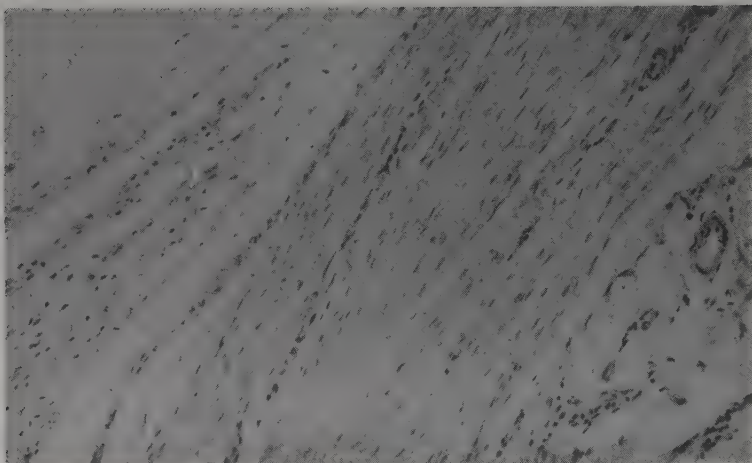


Foto 9. Kaninchendura 6 Wochen p.op.
Gesamtes Implantat durch längsgerichtete
kollagene Fasern ersetzt.

VIII Literaturverzeichnis

BETTAG, W., G. KERSTING 1969

Neurochirurgische Indikation zur Anwendung homologer lyophilisierter Dura und feingewebliche Untersuchungen über die Transplantateinheilung bei gleichzeitiger Verwendung von Histoacryl

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 79-97

BÖCK, F. 1969

Ergebnisse der histopathologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen an normaler und lyophilisierter Dura

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 49-62

BRAUS, H., C. ELZE 1960

Anatomie des Menschen III

2. Auflage, Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg

BUCHER, O. 1970

Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen

7. Auflage, Medizinischer Verlag Hans Huber Bern-Stuttgart-Wien

BURMEISTER, H. 1961

Diskussion zu F. Weickmann:

Erfahrungen mit lyophilisierter Fremddura in der Deckung großer Duradefekte

In: Kettler, L.H., H.J. Serfling (Herausgeber)

Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung I,

VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 56

BURMEISTER, H. 1962

Zur Frage des intra- oder extraduralen Duraverschlusses bei frontobasalen Schädelverletzungen

Zbl. Chir. 87, 297-303

CAMPBELL, J. B., C. A. L. BASSET, J. W. ROBERTSON
Clinical use of freeze dried human dura mater
J. Neurosurg. 15, 207-214

CRASSETT, C. 1967
Band- und Sehnenplastiken mit lyophilisiertem homolo-
gen Gewebe
Beitr. Orthop. Traum. 14, 666-671

CRAWFORD, E. S., J. R. DUNN, J. G. HEARD 1958
Amer. Surg. 24, 530
Zit. nach Flemming (1963)

FLEMMING, F. 1961
Unsere Indikation zur Verwendung lyophilisierten Ge-
webes in der Wiederherstellungschirurgie
In: Kettler, L.H., H. J. Serfling (Herausgeber)
Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung I,
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 97-108

FLEMMING, F. 1963
Plastische Versorgung von Bauchnarbenbrüchen mit ho-
mologer Dura
Bruns Beitr. Klin. Chir. 206, 357-365

FLEMMING, F. 1965
Die Anwendungsmöglichkeiten konservierter Dura in der
Wiederherstellungschirurgie
In: Kettler, L. H., H. J. Serfling (Herausgeber)
Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung II,
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 191-195

FLOTH, H. 1969
Vorläufige Mitteilung über die Verwendungsmöglichkeit
der lyophilisierten Dura in der Urologie
Med. Mitt. (Melsungen) 43, 239-244

HACKENSELLNER, H. A. 1962

Gefriergetrocknete Dura - ein wertvolles Transplantationsmaterial

Klin. Med. 17, 599-603

HEILIGTAG, W. 1938

Über die Hüllen des Rückenmarkes und deren Zwischenräume beim Hunde

Inaug. Diss. Hannover

HEISS, H. 1969

Anwendung von lyophilisierter Dura zum Verschuß von Darmfisteln

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 167-170

HERING, J. 1969

Mundschleimhautersatz durch lyophilisierte Dura bei der Mundvorhofplastik

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 205-209

HOFMANN, A. 1969

Beitrag zur Anwendung lyophilisierter Dura und Gewebekleber bei thoraxchirurgischen Eingriffen

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 171-179

HUYOFF, H., H. A. HACKENSELLNER 1965

Das histologische Bild des Einbaus und Umbaus von gefriergetrockneten Duratransplantaten beim Menschen

In: Kettler, L. H., H. J. Serfling (Herausgeber)

Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung II,

VEB Verlag Vplk und Gesundheit Berlin, 240-242

JACOBY, W., F. MARGUTH 1968

Erfahrungen mit lyophilisierter Dura

Beitr. Neurochir. 15, 122-125

JÄGER, M. 1970

Homologe Bindegewebstransplantation

In: H. Cotta (Herausgeber)

Aktuelle Orthopädie 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart

JOHN, H. D., J. ROLLE 1969

Morphologische Befunde an implantierter lyophilisierter Dura in Abhängigkeit vom Dura-Alter, der Implantationsdauer und der Tierart
Med. Mitt. (Melsungen) 43, 109-115

JOPPICH, J. 1969

Versuche zum Bauchwandersatz bei übergroßen Omphalozelen mit lyophilisierter Dura
Med. Mitt. (Melsungen) 43, 147-155

KELAMI, A., A. LÜDTKE-HANDJERY, G. KORB, J. ROLLE,
J. SCHNELL, K. H. DANIGEL 1969

Experimentelle Untersuchungen mit lyophilisierter menschlicher Dura an der Harnblase des Hundes
Med. Mitt. (Melsungen) 43, 183-193

KISS, A., D. AFRA, G. BORNEMISZA 1958

Experimentelle und klinische Ergebnisse mit konservierten Durahomotransplantaten
Bruns Beitr. Klin. Chir. 196, 178-188

KOOS, W. 1969

Erfahrungen mit der Transplantation homologer, lyophilisierter Dura in der Kinderneurochirurgie
Med. Mitt. (Melsungen) 43, 39-47

KORB, G., D. RUNGE, C. ARKENAU 1967

Histologische Untersuchungen von lyophilisierten, mit Gammastrahlen sterilisierten kollagenen Geweben
Med. Mitt. (Melsungen) 41, 39-48

KUP, W. 1965

Die Anwendung gefriergetrockneter Dura bei Operationen in der Paukenhöhle
In: Kettler, L. H., H. J. Serfling (Herausgeber)
Gewebekonserve - Herstellung und Anwendung II,
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 281-284

LOEW, F., H.D. HERMANN, H. PALLESKE 1967

Experimentelle und klinische Erfahrungen mit lyophilisierter Dura und Histocoll T 100 B in der Neurochirurgie

Med. Mitt. (Melsungen) 41, 49-60

LUHR, H.G. 1969

Lyophilisierte Dura zum Defektersatz des Orbitabodens nach Trauma und Tumorresektion

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 233-237

MASON, M.S., J. RAAF 1961

Homologous dura mater grafts

Ann. Surg. 153, 423-430

METZ, R. 1969

Beitrag zur Verwendung von lyophilisierter Dura in der Neurochirurgie

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 125

NAHRSTEDT, J. 1969

Lyophilisierte Dura und der Gewebekleber Histoacryl in der Lungenchirurgie

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 127-134

NASTEFF, D. 1965

Verwendung von lyophilisiertem Gewebe in der Kiefer- und Gesichtschirurgie

In: Kettler, L.H., H.J. Serfling (Herausgeber)

Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung II

VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 188-190

NOETZEL, H., K. SCHMIDT, A. ULVI-MUHTAROGLU 1969

Über Befunde mit einseitig Silikon-beschichteter lyophilisierter Dura bei experimentell gesetzten Hirnwunden

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 105-108

NIEDERMEIER, S. 1969

Zur Verwendung menschlicher Dura in der Ophtalmologie

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 215-219

PIA, H.W. 1967

Indikation zur Duraplastik unter besonderer Berücksichtigung lyophilisierter Dura

Med. Mitt. (Melsungen) 41, 61-69

PIA, H.W. 1969

Lyophilisierte Dura

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 7-15

ROSOMOFF, H.L. 1959

Ethylene oxide sterilized, freeze-dried dura mater for the repair of pachymeningeal defects

J. Neurosurg. 16, 197-208

SCHILLI, W. 1969

Schleimhautersatz in der Mundhöhle durch lyophilisierte Dura

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 211-214

SCHNELL, J. 1969

Veränderungen von Dura mater bei der Strahlensterilisation

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 261-264

SCHULZ, H. 1969

Lyophilisierte Dura - Neuropathologische Befunde

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 121-124

SERFLING, H. J., F. FLEMMING 1965

Allgemeine Probleme der Homoio- und Heterotransplantation vom Standpunkt des Chirurgen

In: Kettler, L.H., H.J. Serfling (Herausgeber)

Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung II,

VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 31-33

SEWELL, W. H. jr., D. R. KOTH 1954

Experimental homologues dura preserved by freeze-drying for repairing dural defects

Presented at the Surgical forum Clinical Congress of the American College of Surgeons

Atlantic City

Zit. nach Rosomoff (1959)

SHARKEY, P. C., F. C. USHER, R.C. L. ROBERTSON,

C. POLLARD 1958

Lyophilized human dura mater as a dural substitute

J. Neurosurg. 15, 192-198

SIMONS, H. 1969

Blasendefektdeckung mit lyophilisierter Dura

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 195-203

SKIBBE, G., G. SPITZER 1968

Operative und konservative Behandlung der Nabelschnurbrüche

Langenbecks Arch. Klin. Chir. 323, 56-65

SPECHT, G. 1969

Beitrag zur Verwendung von lyophilisierter Dura in der Thoraxchirurgie

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 181

STERN, W.E. 1958

The surgical applications of freeze-dried homologous dura mater

Surg. Gynec. Obstet. 106, 159-162

STRELI, R. 1959

Homoioplastik mit kältekonserverter Dura mater bei frischen Schädelverletzungen

Langenbecks Arch. Klin. Chir. 292, 820-827

TIMPL, R. 1969

Antigene Eigenschaften der Bindegewebsstrukturproteine

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 29-38

UNGER, R.R. 1961

Die Verwendung von Transplantaten verschiedener Herkunft in der Neurochirurgie

In: Kettler, L.H., H.J. Serfling (Herausgeber)

Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung I,

VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 38-50

UNGER, R.R. 1965

Anwendung und Erfahrung mit lyophilisierter Dura in der Neurochirurgie

In: Kettler, L.H., H.J. Serfling (Herausgeber)

Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung II,

VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 230-239

WEBER, K.A., J. KNIPPING 1966

Zur Anwendung lyophilisierter Dura in der Chirurgie

Zbl. Chir. 91, 682-689

WEICKMANN, F., H.J. STEINKE 1959

Deckung großer Duradefekte mittels lyophilisierter Fremddura

Chirurg. 30, 320-322

WEICKMANN, F. 1961

Erfahrungen mit lyophilisierter Fremddura in der
Deckung großer Duradefekte

In: Kettler, L.H., H.J. Serfling (Herausgeber)
Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung I,
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 51-60

WERNER, W. 1965

Allgemeine Probleme der Homoio- und Heterotransplan-
tation vom Standpunkt des Morphologen

In: Kettler, L.H., H.J. Serfling (Herausgeber)
Gewebekonserven-Herstellung und Anwendung II,
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 3-16

WINDHEIM, K. von 1969

Lyophilisierte Dura als Implantat in der Chirurgie
des Bronchus und der Lungen

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 135-146

ZINNER, G. 1969

Klinische Ergebnisse nach Blasenwanddeckung mit lyo-
philisierter Dura

Med. Mitt. (Melsungen) 43, 245-252

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Schebitz bedanken.

Herrn Dr. G. Seidel gilt mein Dank für die Hilfe bei der methodischen Einarbeitung und für kritische Diskussionen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. E. Dahme und seinen Mitarbeitern für wertvolle Hinweise und Ratschläge zum histologischen Teil der Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. B. Vollmerhaus, der es mir in großzügiger Weise ermöglichte, die histologischen Untersuchungen in seinem Institut durchzuführen, möchte ich mich an dieser Stelle ebenfalls bedanken.

Lebenslauf

Am 4. April 1940 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Ernst Schaarschmidt und seiner Ehefrau Dr. Erika Schaarschmidt, geb. Kreisel, in Leipzig geboren. Nach 8 Jahren Grundschule besuchte ich ab 1954 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig der Humboldtoberschule in Leipzig-Stötteritz. Dort legte ich im Juni 1958 die Reifeprüfung ab.

Um die Voraussetzungen für das Studium zu erfüllen, arbeitete ich anschließend ein Jahr in einer landwirtschaftlichen Produktionsgenossenschaft in Holzhausen bei Leipzig.

Im Herbstsemester 1959 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Karl Marx-Universität in Leipzig. Im Herbst 1961 zog ich in die Bundesrepublik um und setzte mein Studium an der Justus Liebig-Universität in Gießen fort. Vom Wintersemester 1966/67 an studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich im April 1969 die Tierärztliche Prüfung bestand. Im August 1969 wurde mir die Approbation erteilt.

Von August 1969 bis Juli 1970 war ich als Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten an der Chirurgischen Tierklinik der Universität München beschäftigt. Während dieser Zeit wurde mir das Thema für die vorliegende Dissertation gestellt.

